

DE00/01416

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



4

REC'D 20 JUL 2000	
WIPO	PCT

Add.

9/11 JER

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

199 19 865.9

09/980972

Anmeldetag:

30. April 1999

Anmelder/Inhaber:

Dr. med. Karsten Brand,
Berlin/DE

Bezeichnung:

Mittel zur Gentherapie und zur Prävention
von Metastasen bzw. zur Gentherapie von
Primärtumoren

IPC:

A 61 K 48/00

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.**

München, den 02. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wehner



Beschreibung

Die bei weitem häufigste Todesursache maligner Tumorerkrankungen ist die Organmetastasierung. Während der Primärtumor zumindest in frühen und mittleren Stadien chirurgisch reseziert werden kann, ist dies im Fall der Metastasierung selten möglich. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, können die konventionellen Methoden der Chemotherapie und Bestrahlung, wenn überhaupt, dann nur vorübergehende Besserungen des klinischen Bildes metastasierter Tumoren erreichen.

Zu den häufigsten Tumoren gehören kolorektale Karzinome. Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs sind die häufigste Todesursache für Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Da sie nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors häufig über einen längeren Zeitraum die einzige Manifestation der Erkrankung darstellen, sind sie ein mögliches Ziel für kurative Therapieansätze (Dreben, JA and Niederhuber, JE. (1993) Cancer of the lower gastrointestinal tract - Colon cancer. In: Niederhuber, JE ed. Current Therapy in Oncology. St. Louis, MO: Decker, 426-431). Die potentiell kurative chirurgische Entfernung von Lebermetastasen ist aber nur für einen kleinen Prozentsatz der Patienten möglich, und für die Chemotherapie sind zwar vorübergehende Remissionen aber keine Lebensverlängerung gezeigt. Daher besteht dringender Bedarf nach alternativen Therapieformen.

Die seit etwa 10 Jahren in der Entwicklung befindlichen gentherapeutischen Ansätze besitzen aufgrund ihrer Komplexität ein gegenüber konventionellen Therapieformen dramatisch erhöhtes Maß an Regulierbarkeit. Diese kann im Bereich der Krebsgentherapie unter anderem zum tumorspezifischen Targeting der Vektoren oder der Beschränkung der Genexpression auf Tumorgewebe und zur spezifischen Adaptation der transferierten Transgene an Angriffspunkte des jeweiligen Tumortyps genutzt werden.

Abgesehen von immunologischen Herangehensweisen, haben die bisher verfolgten gentherapeutischen Ansätze, wie schon die konventionellen Methoden, fast ausschließlich das

infiltrierende Tumorgewebe zum primären Angriffspunkt. Dies birgt die Problematik unzureichenden Erreichens des Tumors, welcher sich mit erhöhtem intratumoralem Druck und eingeschränkter Blutversorgung präsentiert und selbst bei der üblicherweise durchgeführten direkten intratumoralen Injektion gentherapeutischer Transfervehikel nur ungenügend getroffen wird. Im Falle multipler Metastasierung hat sich gezeigt, daß sich bei der dann erforderlichen systemischen oder regionalen Gabe der Vektoren das umgebende Normalgewebe sogar wesentlich besser infizieren läßt als die Tumorzellen.

Metastasen kolorektaler Karzinome produzieren verschiedene Proteasen, die sie zur Intravasion und Extravasion sowie zur Invasion im Zielgewebe benötigen. Darunter sind verschiedene Metalloproteinasen (MMPs) und hier insbesondere die MMP-2 und MMP-9, die für die Degradation von Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM) verantwortlich sind (Duffy, M.J. and McCarthy, K. (1998) Matrix metalloproteinases in cancer: Prognostic markers and targets for therapy (review), Int. J. Oncol., 12, 1343-48). Von den MMPs-2 und -9 wird vorzugsweise Kollagen IV als Hauptkomponente der Basalmembranen abgebaut. Im Zuge dieser Erkenntnisse wurden synthetische Proteaseinhibitoren entwickelt, die klinisch bereits eingesetzt werden und in einigen Fällen bereits die Phase III der klinischen Testung erreicht haben (Nelson, N.J. (1998) Inhibitors of Angiogenesis enter phase III testing, J Natl. Cancer Inst., 90, 960-963).

Die Erfindung hat das Ziel, die Prophylaxe und die Therapie von Tumormetastasen und Primärtumoren zu verbessern.

Die Erfindung wird gemäß den Ansprüchen realisiert. Die gemäß der Erfindung entwickelte Strategie umgeht die Problematik der schwierigen Erreichbarkeit des Tumorgewebes, indem das gut zu erreichende Normalgewebe zum primären gentherapeutischen Ziel erklärt wird. Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß das normale Organgewebe direkt am Ort einer potentiellen oder stattgehabten Metastasierung mit Abwehrfunktionen ausgestattet wird, die eine Etablierung bzw. ein weiteres Wachstum der Metastasen verhindern. Ebenso kann die weitere Ausbreitung

eines inoperablen Primärtumors verhindert werden. Diese Strategie unterscheidet sich grundlegend von allen bisher durchgeführten gentherapeutischen und nicht-gentherapeutischen Ansätzen. Gegenüber der systemischen oder intraperitonealen Applikation synthetischer Proteaseinhibitoren (Nelson, N.J. (1998) Inhibitors of Angiogenesis enter phase III testing, J Natl. Cancer Inst., 90, 960-963) besteht der Vorteil des erfindungsgemäßen gentherapeutischen Ansatzes darin, lokal im Zielorgan sehr hohe Konzentrationen an Wirkstoff zu erreichen mit dem Vorteil der Verringerung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der gleichzeitigen Applikation mehrerer Inhibitoren (s.u.). Außerdem ist eine dauerhafte Genexpression nach einmaliger Vektorapplikation kostengünstiger und nebenwirkungsärmer als die wiederholte Gabe synthetischer Substanzen über einen längeren Zeitraum.

In folgende klinischen Szenarien läßt sich der oben beschriebene Ansatz einfügen:

1. Die präoperative oder intraoperative Vektorapplikation in Zielorgane, um die Extravasion etwaiger bei Operation des Primärtumors losgelöster metastatischer Tumorzellen zu unterbinden.

2. Die adjuvante über Jahre dauernde kontinuierliche Expression von Inhibitoren im Zielgewebe zur Verhinderung des Auswachsens bzw. zum Abtöten okkultes Mikrometastasen vor allem bei Hochrisikogruppen wie dem operierten Mammakarzinom mit Lymphknotenbefall.

3. Die Begrenzung des Wachstums bereits etablierter Metastasen oder inoperabler Primärtumoren.

Ausführungsbeispiel:

Gentherapie kolorektaler Lebermetastasen durch adenoviralen Transfer von Metalloproteinaseinhibitoren (TIMPs) in das Leberparenchym.

Die gemäß der Erfindung entwickelte therapeutische Grundidee besteht darin, Hemmstoffe von Metalloproteinasen durch das Leberparenchym sezernieren zu lassen, um metastatische Tumorzellen an ihrer Extravasation zu hemmen, die weitere Infiltration bereits etablierter Metastasen zu unterbinden und die Versorgung der Tumors mit Gefäßen durch Hemmung von Gefäßentwicklung zu unterbinden. Zunächst wurde der Gewebsinhibitor der Metalloprotease 2 (TIMP-2) ausgewählt. Dieser Inhibitor, wie auch mehrere verwandte Stoffe, sorgt physiologischerweise für eine Begrenzung der MMP-Aktivität bei Umbauprozessen. Durch Bindung an eine latente Vorform der MMP-2 kann TIMP-2 deren Aktivierung hemmen.

Als Vektor zum Gentransfer wurden Erstgenerations-Adenoviren, die zu den etabliertesten Gentransfersystemen gehören (Brand, K. und Strauss, M (1998) Molekulare Grundlagen des Gentransfers und Anwendung für die Gentherapie. In: Ruckpaul, D. und Ganten, D. (Hrsg.) Handbuch der Molekularen Medizin, Bd 2 Tumorerkrankungen, Springer, Berlin, Heidelberg, New York) verwendet. Diese Vektoren, die aufgrund des Fehlens des adenoviralen El-Gens nicht replizieren können, infizieren mit hoher Effizienz epitheliale Zellen und können in den notwendigen großen Mengen generiert werden.

Die Injektion Reporter-gen-tragender adenoviralen Vektoren in die Schwanzvene immundefizienter Nacktmäuse ergab, abhängig von der verabreichten Dosis, einen bis zu 100% Gentransfer in die Leber ohne das Auftreten von Toxizität. Immunhistochemisch gelang der Nachweis des TIMP-2 Proteins im Zytoplasma der Hepatozyten. Die tatsächliche Sekretion von TIMP-2 durch die infizierten Hepatozyten wurde durch den Nachweis des Proteins im Serum erbracht. Als Metastasenmodell wurde ein vorbeschriebenes Modell verwendet. LS 174 Kolonkarzimon-Zellen wurden in die Milz von Nacktmäusen injiziert. Dies führt nach einem Zeitraum von mehreren Wochen zu einer ausgedehnten Metastasierung in die Leber. LS 174-Zellen haben ein hohes invasives und metastatisches Potential, was unter anderem in Ihrer hohen Sekretionsrate an MMP-2 begründet liegen mag. Diese hohe MMP-2 Sekretionsrate wurde mittels Gel-Zymographie bestätigt. Die Tierexperimente hatten folgenden Versuchsablauf: An Tag 0 wurde Adeno-TIMP-2 oder Ad-Bgal Kontrollvirus in einer

Dosis, die zu etwa 40% Leberzellinfektion führt, über die Schwanzvene gegeben. Nach 3 Tagen erfolgte die Metastaseninduktion über die oben beschriebene Milzinjektion von Tumorzellen. Nach 4 Wochen wurde das Experiment beendet und die Volumina der Lebertumoren bestimmt. Es zeigte sich, daß sowohl in der unbehandelten Kontrollgruppe, wie auch in der mit Kontrollvirus behandelten Gruppe die Mehrzahl der Tiere eine, die Leber fast vollständig aufbrauchende, Metastasierung aufwiesen, während die mit Ad-TIMP-2 behandelten Tiere in der Mehrzahl makroskopisch tumorfrei waren.

Die quantitative Auswertung ergab ein Verhältnis des Mittelwertes der Tumorgewichte in den Versuchsgruppen von 1:20 (Ad-TIMP-2: Ad- β gal oder unbehandelt). Die histopathologische Untersuchung ergab nur vereinzelte Mikrometastasen in den makroskopisch tumorfreien Tieren der Ad-TIMP-2 Gruppe. Damit läßt sich feststellen, daß die gentherapeutisch mediierte Sekretion von TIMP-2 durch Hepatozyten sowohl die Zahl als auch die Größe kolorektaler Metastasen im Nacktmausmodell hochsignifikant einschränkt. Dieser Befund war in seiner Eindeutigkeit überraschend und spricht für eine zentrale, nicht ersetzbare Funktion der MMP-2. Da im beschriebenen Ansatz nur etwa 40% der Hepatozyten transduziert waren, liegt hier offensichtlich eine hochwirksame Therapie vor, die vermutlich durch lokale hohe Konzentrationen des Wirkstoffs mit antimetastatischer Wirkung auf mehreren Ebenen (Extravasion, Infiltration und Angiogenese) bedingt ist.

In einem zweiten Versuch erfolgte die Applikation der therapeutischen Vektoren eine Woche nach Metastaseninduktion. In diesem Falle war die Therapieeffizienz geringer als bei präventiver Gabe der Vektoren. Die Unterschiede zwischen Behandlungsgruppe (TIMP-2) und Kontrollgruppen (Ad- β gal oder unbehandelt) blieben aber hochsignifikant.

Weitere Ausführungsformen der Erfindung betreffen Vektoren, Zielorgane und Transgene.

Vektoren

Vor allem beim Vorliegen okkultter Metastasen, deren Reaktivierung erst nach jahrelanger Latenz auftreten kann sowie bei präoperativer Metastasenprävention ist die Langzeitexpression des transferierten Gens essentiell. Bei Verwendung von Erstgenerations-Adenoviren sind die therapeutischen Effekte zeitlich auf einige Wochen begrenzt. Hierfür werden immunologische Abwehrreaktionen des Empfängers verantwortlich gemacht. Diese scheinen durch die Restexpression adenoviraler Gene bedingt zu sein (Yang, Y. et al. (1994) Cellular immunity to viral antigens limits El-deleted adenovirus for gene therapy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 4407-4411). Ein vielversprechender Ansatz zur Reduktion der Immunogenität ist die Auslagerung aller kodierenden adenoviralen Genomabschnitte aus dem therapeutischen Vektor (Chen, H.H. et al. (1997) Persistence in muscle of an adenoviral vector that lacks all viral genes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1645-1650). Gleichzeitig wird die Transportkapazität solcher Viren erheblich erhöht, so daß mehrere Transgene auf einem Vektor Platz haben, was einen Angriff an verschiedenen Stellen der Metastasierungskaskade möglich macht. Solche TIMP-2 tragenden, sogenannten helper dependent (HD), gutless, oder Minimal-Adenoviren können vermutlich einen langandauernden Schutz vor Organmetastasierung bieten.

Weitere Vektoren, die eine längerdauernde Fremdgenexpression zulassen, sind Retroviren und adeno-assoziierte Viren (AAVs). Beide Viren sind nicht immunogen und integrieren notwendigerweise (Retroviren) oder potentiell (AAVs) in das Genom der Wirtszelle. Während bei Retroviren die Notwendigkeit der Replikation der Zielzellen und die Schwierigkeit der Generation hochtitriger Virussuspensionen noch Probleme bereiten, könnten moderne AAV-Vektoren bereits mittelfristig zum Gentransfer von Proteaseinhibitoren verwendet werden. Herpes Simplex Viren haben eine hohe Affinität zu neuronalem Gewebe und sind daher insbesondere zur Behandlung von Hirnmetastasen und Glioblastomen geeignet.

Zielorgane

Auf Grund der hervorragenden Infizierbarkeit der Leber bei systemischer Gabe von Adenoviren und der hohen klinischen Relevanz der Behandlung kolorektaler Metastasen wurde das erfindungsgemäße Verfahren an Hand des oben beschriebenen Krankheitsmodells entwickelt. Das Modell läßt sich auch auf andere Tumorerkrankungen anwenden. Zu den häufigsten Krankheitsbildern gehören Leber-, Lungen-, Knochen- und Hirnmetastasen bei Mammakarzinom mit Latenzzeiten bis zu 10 Jahren nach Entfernung des Primärtumors, ein Zeitraum, der bisher ungenutzt verstreicht, Hirnmetastasen bei Bronchialkarzinom und Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom. Weiterhin gibt es Primärtumoren, die aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums primär inoperabel sind. Als lebensverlängernde Maßnahme ist hier der Schutz des umgebenden Normalgewebes nach oben genanntem Prinzip möglich.

Transgene

TIMP-2 ist das geeignete Protein zur Behandlung LS174-Zell abgeleiteter Metastasen. MMP-2, welches durch TIMP-2 gehemmt wird, gehört zu den für die Tumorzellinvasion relevantesten Proteasen. Andere Zelllinien produzieren jedoch auch andere MMPs, und dies spiegelt sich auch im Proteasemuster humaner Tumoren wieder. Auch die extrazelluläre Matrix der Zielorgane ist unterschiedlich aufgebaut, was unterschiedliche Anforderungen an die Tumorzellproteasen stellt. Ein allgemeingültiger Ansatz muß daher auch andere Proteasehemmstoffe als TIMP-2, wie z.B. TIMP-1, einbeziehen.

Patentansprüche

1. Mittel zur Gentherapie und zur Prävention von Metastasen bzw. zur Gentherapie von Primärtumoren, enthaltend virale Vektoren, die das die Metastasen oder Primärtumoren umgebende Normalgewebe genetisch modifizieren.
2. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Metastasen bei Mammakarzinomen
3. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Metastasen bei Bronchialkarzinomen
4. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Metastasen bei Prostatakarzinomen
5. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Metastasen bei Karzinomen kolorektalen Ursprungs
6. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Metastasen bei Melanomen
7. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Lebermetastasen
8. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Lungenmetastasen
9. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Knochenmetastasen
10. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Hirnmetastasen
11. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Glioblastomen
12. Mittel nach Anspruch 1 zur Gentherapie von hepatozellulären Karzinomen
13. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend Retroviren, inklusive Lentiviren

14. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend Minimaladenoviren
15. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend adeno-assoziierte Viren (AAVs)
16. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend Erstgenerationsadenoviren
17. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend Herpes Simplex Viren
18. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend virale Vektoren mit Genen für Substanzen, die
 - das Wachstum von Tumoren begrenzen,
 - den Tumor zerstören und/oder
 - das Normalgewebe vor Tumorerinvasion schützen.
19. Mittel nach Anspruch 1 und 18, enthaltend virale Vektoren mit Genen von Metalloproteinase-Inhibitoren
20. Mittel nach Anspruch 19, enthaltend virale Vektoren mit dem Gen des Metalloproteinaseinhibitors TIMP-1
21. Mittel nach Anspruch 19, enthaltend virale Vektoren mit dem Gen des Metalloproteinaseinhibitors TIMP-2
22. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Genterapie und zur Prävention von Metastasen bzw. zur Genterapie von Primärtumoren
23. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Genterapie von Metastasen bei Mammakarzinomen
24. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Genterapie von Metastasen bei Bronchialkarzinomen
25. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Genterapie von Metastasen bei Prostatakarzinomen
26. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Genterapie von

Metastasen bei Karzinomen kolorektalen Ursprungs

27. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Metastasen bei Melanomen

28. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Lebermetastasen

29. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Lungenmetastasen

30. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Knochenmetastasen

31. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Hirnmetastasen

32. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Gentherapie von Glioblastomen

33. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 zur Gentherapie von hepatozellulären Karzinomen

34. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1, enthaltend Retroviren inklusive Lentiviren

35. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1, enthaltend Minimaladenoviren

36. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1, enthaltend adeno-assoziierte Viren (AAVs)

37. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1, enthaltend Erstgenerationsadenoviren

38. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1, enthaltend Herpes Simplex Viren

39. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1, enthaltend virale

Vektoren mit Genen für Substanzen, die

- das Wachstum von Tumoren begrenzen,
- den Tumor zerstören und/oder
- das Normalgewebe vor Tumordinvasion schützen.

40. Anwendung des Mittels nach Anspruch 1 und 18, enthaltend virale Vektoren mit Genen von Metalloproteinase-Inhibitoren

41. Anwendung des Mittels nach Anspruch 19, enthaltend virale Vektoren mit dem Gen des Metalloproteinaseinhibitors TIMP-2

42. Anwendung des Mittels nach Anspruch 19, enthaltend virale Vektoren mit dem Gen des Metalloproteinaseinhibitors TIMP-1

43. Mittel nach Anspruch 1, 5, 7 und 20 zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, dadurch gekennzeichnet, daß es Erstgenerations-adenoviren mit dem TIMP-1-Gen enthält.

44. Mittel nach Anspruch 1, 5, 7 und 21 zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, dadurch gekennzeichnet, daß es Erstgenerations-adenoviren mit dem TIMP-2-Gen enthält.

45. Mittel nach Anspruch 1, 5, 7 und 20 zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, dadurch gekennzeichnet, daß es Minimal-Adenoviren mit dem TIMP-1-Gen enthält.

46. Mittel nach Anspruch 1, 5, 7 und 21 zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, dadurch gekennzeichnet, daß es Minimal-Adenoviren mit dem TIMP-2-Gen enthält.

47. Mittel nach Anspruch 1, 5, 7 und 20 zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, dadurch gekennzeichnet, daß es AAVs mit dem TIMP-1-Gen enthält.

48. Mittel nach Anspruch 1, 5, 7 und 21 zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, dadurch gekennzeichnet, daß es AAVs mit dem TIMP-2-Gen enthält.

49. Mittel nach Anspruch 1, 2, 7 und 20 zur Behandlung von

Lebermetastasen bei Mammakarzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Erstgenerations-adenoviren mit dem TIMP-1-Gen enthält.

50. Mittel nach Anspruch 1, 2, 7 und 21 zur Behandlung von Lebermetastasen bei Mammakarzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Erstgenerations-adenoviren mit dem TIMP-2-Gen enthält.

51. Mittel nach Anspruch 1, 2, 7 und 20 zur Behandlung von Lebermetastasen bei Mammakarzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Minimal-Adenoviren mit dem TIMP-1-Gen enthält.

52. Mittel nach Anspruch 1, 2, 7 und 21 zur Behandlung von Lebermetastasen bei Mammakarzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Minimal-Adenoviren mit dem TIMP-2-Gen enthält.

53. Mittel nach Anspruch 1, 2, 7 und 20 zur Behandlung von Lebermetastasen bei Mammakarzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es AAVs mit dem TIMP-1-Gen enthält.

54. Mittel nach Anspruch 1, 2, 7 und 21 zur Behandlung von Lebermetastasen bei Mammakarzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es AAVs mit dem TIMP-2-Gen enthält.

55. Mittel nach Anspruch 1, 12 und 20 zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es AAVs mit dem TIMP-1-Gen enthält

56. Mittel nach Anspruch 1, 12 und 21 zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es AAVs mit dem TIMP-2-Gen enthält

57. Mittel nach Anspruch 1, 12 und 20 zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Minimal-Adenoviren mit dem TIMP-1-Gen enthält

58. Mittel nach Anspruch 1, 12 und 21 zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Minimal-Adenoviren mit dem TIMP-2-Gen enthält

59. Mittel nach Anspruch 1, 12 und 20 zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Erstgenerationsadenoviren mit dem TIMP-1-Gen enthält

60. Mittel nach Anspruch 1, 12 und 21 zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Erstgenerations-adenoviren mit dem TIMP-2-Gen enthält

61. Mittel nach Anspruch 1, 11 und 20 zur Behandlung von Glioblastomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Herpes Simplex Viren mit dem TIMP-1-Gen enthält

62. Mittel nach Anspruch 1, 11 und 21 zur Behandlung von Glioblastomen, dadurch gekennzeichnet, daß es Herpes Simplex Viren mit dem TIMP-2-Gen enthält

**Mittel zur Gentherapie und zur Prävention von Metastasen bzw.
zur Gentherapie von Primärtumoren**

Anmelder: Dr. med Karsten Brand

Erfinder: Dr. med Karsten Brand

Andrew Baker, Ph.D.

Prof. Dr. rer. nat. Michael Strauss

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Prophylaxe und Therapie von Tumormetastasen und Primärtumoren durch Gentransfer von Antitumorgen in das Normalgewebe potentiell oder bereits betroffener Zielorgane mit der Verhinderung des Entstehens bzw. des Induzierens einer Rückbildung metastatischer Herde oder der Begrenzung eines Primärtumors.

